

ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ НЕБИВОЛОЛА: НОВЫЕ ДАННЫЕ

Шайдюк О. Ю., Таратухин Е. О.

Статья посвящена обзору новых данных изучения небиволола как гипотензивного и кардиопротекторного средства. Акцент делается на особенностях действия небиволола — использовании в терапии артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, его влиянии на метаболизм оксида азота. Приводится новая информация по исследованиям плеiotропных эффектов препарата.

Российский кардиологический журнал 2015, 9 (125): 92–95

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-92-95>

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, оксид азота, небиволол.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия.

Шайдюк О. Ю. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф, Таратухин Е. О.* — к.м.н., М.А., доцент кафедры госпитальной терапии №1 л/ф.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio03@list.ru

АГ — артериальная гипертензия, БАБ — β -адреноблокаторы, NO — оксид азота, АД — артериальное давление, ХОБЛ — хронические обструктивные болезни лёгких, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, РНК — рибонуклеиновая кислота, ФНО α — фактор некроза опухоли α , ЭКГ — электрокардиограмма, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 29.05.2015

Рецензия получена 01.06.2015

Принята к публикации 08.06.2015

PLEIOTROPIC EFFECT OF NEBIVOLOL: RECENT DATA

Shaydyuk O. Yu., Taratukhin E. O.

The article focuses on the review of recent data on Nebivolol as hypotensive and cardioprotecting medication. The accent is set upon the specific properties of nebivolol, partly, its influence on nitric oxide metabolism. The new information is provided on the study of pleiotropic effects of the drug.

Russ J Cardiol 2015, 9 (125): 92–95

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-09-92-95>

Key words: arterial hypertension, heart failure, nitric oxide, erectile dysfunction, pharmacoeconomic effect.

SBEI HPE RNRMU n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia.

Появление такого заболевания как артериальная гипертензия (АГ) имеет ряд маркеров, которые показывают, что происходящие изменения на клеточном уровне организма, постепенно ведут к развитию патологии. Такими маркерами, по общему мнению, следует считать: повышение частоты сердечных сокращений (тахикардию), предгипертензию, нарушения углеводного или липидного обмена (сахарный диабет, метаболический синдром), что является показателем постоянной стимуляции симпатической нервной системы. При этом происходит активация трех типов β -адренорецепторов и стимуляция α -адренорецепторов, вызывающие артериолоспазм и инсулинорезистентность. Данные процессы способствуют формированию эндотелиальной дисфункции за счет увеличивающейся нагрузки на эндотелий.

Большинству больных АГ обычно назначают комбинированную терапию, одним из компонентов которой становятся β -адреноблокаторы (БАБ).

Однако отношение к БАБ в лечении АГ остается противоречивым, поскольку их действие связывают со способностью повышать уровень липидов и гликемии крови. С учетом современных научных данных можно сказать, что среди БАБ имеются препараты с более выраженной селективностью в отношении β_1 -адренорецепторов, имеющие свойства вазодилата-

торов и ангиопротекторов и в меньшей степени влияющие на углеводный и липидный обмен.

К таким БАБ относится небиволол — суперселективный β_1 -адреноблокатор третьего поколения с особыми свойствами.

В России зарегистрирован генериковый препарат небиволола — кардиоселективный β_1 -адреноблокатор Невотенз (производитель АКТАВИС, Исландия). Основные показания к его применению: лечение артериальной гипертензии (АГ), профилактика приступов стабильной стенокардии при ишемической болезни сердца (ИБС) и лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) (в составе комбинированной терапии), в том числе с сопутствующими заболеваниями.

Исследования механизма действия небиволола

Известно, что β_1/β_2 -селективность небиволола равна 293:1, что позволяет говорить о почти исключительном β_1 -блокирующем действии (его селективность выше, чем у метопролола и бисопролола). В своем исследовании Martiniuc et al. (2012) [1] опровергли устоявшееся мнение, что наличие у больного хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) препятствует назначению БАБ. Более того, авторы обнаружили, что на фоне терапии небивололом у пациентов происходит улучшение функции эндотелия и снижение давления в лёгоч-

ной артерии наряду со снижением артериального давления (АД).

Одним из важнейших эффектов, свойственных практически только небивололу, является модулирование синтеза оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках сосудов, обусловленное L-вращающим изомером молекулы препарата. Небиволол называют также β_2 -агонистом: это свойство (особенно, β_2 -NO-сигнальный путь) может обеспечивать дополнительный кардиопротективный эффект препарата. Zhang et al. (2014) показали в эксперименте, что применение небиволола уменьшало площадь рубца после индуцированного инфаркта миокарда на 68% ($p < 0,05$), также при этом снижалась степень апоптоза миоцитов. Одновременно повышалась экспрессия генов β_2 -адренорецепторов и фосфорилирование эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [2].

Влияние на метаболизм NO — ключевая и специфическая черта небиволола. Это действие прослеживается во всех клинических эффектах препарата, включая совершенно новые области его применения. Так, потенциальная возможность широкого использования небиволола при лёгочной гипертензии озвучена Perros et al. (2015). Их данные позволяют заключить, что в сравнении с другими БАБ небиволол имеет пре-

имущества в улучшении функции правого желудочка и замедлении ремоделирования легочных сосудов. Авторы отмечают, что необходимы более широкие клинические исследования данного аспекта [3].

Как было показано Stoschitzky et al. (2014) [4] влияние небиволола на метаболизм NO не повышает толерантность к нитратам, а наоборот — потенцирует вазодилатирующий эффект нитратов в долгосрочной перспективе. Исследование Martínez-Salamanca et al. (2014) у пациентов с сахарным диабетом и эректильной дисфункцией показало, что назначение небиволола способствует лучшему эффекту ингибиторов фосфодиэстеразы-5, применяемых для улучшения потенции, благодаря стимуляции NO/цГМФ-сигнального пути в кавернозной ткани [5].

Предгипертензия — один из главных компонентов развития сердечно-сосудистой патологии, который в настоящее время активно изучается, поскольку основной вопрос — лечить или не лечить, еще требует своего разрешения. Kandavar et al. (2014) в небольшом исследовании у пациентов с пограничным АД 120-139/80-89 мм рт.ст. отметили, что в течение 8 недель применения небиволола произошло улучшение периферического кровотока. Это было показано методами измерения реактивного гиперемиче-

НЕВОТЕНЗ

небиволол

ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР!

β_1 -БЛОКАТОР 3-ГО ПОКОЛЕНИЯ.
ДВОЙНОЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

периферическая
вазодилатация

высокая
кардиоселективность



СОХРАНИ МОЛОДОСТЬ СЕРДЦА

Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата РУ № ЛП-000016 от 25.10.2010 г.
ООО «Актэвис» 119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 40, стр. 4,
тел.: (495) 644-44-14, www.actavis.ru, e-mail: info@actavis.ru

Actavis

РОСТА
МАРКЕТИНГ

ского индекса и среднего давления в артериях пальцев. Такой эффект объясняло повышение циркулирующих в крови уровней 1-цитрулина и асимметричного диметиларгинина [6]. Davis et al. (2013) также исследовали лиц с предгипертензией. Ими было показано, что 8-недельное применение небиволола эффективно снижает центральное давление в аорте и среднее АД на плечевой артерии [7].

Еще одним механизмом, служащим для оптимизации тканевого кровотока во время физической нагрузки, является “функциональный симпатолитиз”, в результате которого мышцы сосудов “ускользают” от влияния симпатических сосудосуживающих нервов, т.е. теряют чувствительность к центральным констрикторным влияниям. При этом, обеспечивается стабильность системной гемодинамики, перераспределение тока крови за счет расширения сосудов в зонах с высоким уровнем активности и метаболизма, которое компенсируется сужением сосудов тканей, находящихся в состоянии покоя. При АГ происходят серьезные нарушения этого механизма, в основном, в результате действия ангиотензина II, вызывающему инактивацию NO. Price et al. (2013) показали, что небиволол восстанавливает работу функционального симпатолитиза по несвязанному с β_1 -адренорецепторами механизму, прямым путём, благодаря действию непосредственно на сосуды [8].

Исследования антигипертензивного действия небиволола

В отношении лечения АГ одним из основных стало исследование NEBIS, посвящённое изучению эффективности и безопасности небиволола в сравнении с бисопрололом [9]. В это 16-недельное рандомизированное простое-слепое исследование было включено 273 пациента с систолическим АД (САД) не более 180 мм рт.ст. и диастолическим АД (ДАД) 95-110 мм рт.ст. к концу вводного четырёхнедельного “отмывочного” периода. Группы пациентов получали небиволол или бисопролол. Спустя 12 недель, степень снижения АД была сопоставимой в обеих группах (ДАД: небиволол — $15,7 \pm 6,4$ мм рт.ст. vs. бисопролол — $16,0 \pm 6,8$ мм рт.ст.). По сравнению с исходным уровнем снижение АД было высокодостоверным в обеих группах. Количество побочных эффектов было достоверно ниже в группе небиволола по сравнению с бисопрололом (5,8% и 8,9%, соответственно). Данные этого исследования подтверждают, что небиволол в дозе 5 мг является эффективным и безопасным гипотензивным средством [10]. Данные ещё одного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования небиволола сообщаются Lewin et al. (2013). В него было включено 432 пациента со второй стадией артериальной гипертензии. Доза препарата титровалась от 5 до 20 мг в день. Спустя 6 недель терапии, в группе небиволола было достоверное

существенное снижение АД: доля достигших нормального АД $<140/90$ мм рт.ст. была 30,6% vs 17,3% для группы плацебо ($p=0,004$). При этом, уровень нежелательных явлений в группе небиволола был сопоставим с плацебо. Авторы делают вывод, что небиволол эффективен и хорошо переносится пациентами со второй стадией АГ, вместе с тем, большинство больных АГ 2 ст. нуждаются в комбинированной терапии, в том числе с бета-блокаторами [11].

Другими исследователями отмечается увеличение приверженности пациентов к антигипертензивному лечению при назначении небиволола в дополнение к стандартной проводимой терапии, в сравнении с гидрохлоротиазидом [12].

У лиц моложе 55 лет небиволол исследовался Giles et al. (2013). Авторы показали, что монотерапия этим препаратом, в сравнении с группой пациентов, которые получали плацебо, приводит к снижению САД на 13,7 мм рт.ст. vs 5,5 мм рт.ст. ($p<0,001$) и ДАД на 11,8 мм рт.ст. vs 5,5 мм ($p<0,001$). Общая встречаемость нежелательных явлений в группе небиволола была сопоставима с плацебо [13].

Независимый от β_1 -блокады регресс гипертрофии миокарда у больных АГ показан Ozacka et al. (2013). Авторы обнаружили, что применение небиволола повышает экспрессию матричной РНК β_1 - и β_3 -адренорецепторов, а также снижает влияние β -адренорецепторных путей на развитие гипертрофии миокарда — действие, характерное для симпатической стимуляции [14].

Исследования эффективности небиволола при ХСН

Наиболее крупным исследованием эффективности небиволола при хронической сердечной недостаточности (ХСН) было исследование SENIORS. В него было включено 2128 пожилых пациентов с подтвержденным диагнозом ХСН, преимущественно II-III ФК и госпитализацией по её причине за прошедший год или известной сниженной сократимостью левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) 35% и ниже). Небиволол получали 1067 пациентов, остальные — плацебо, в составе комбинированной стандартной терапии ХСН (блокаторы РАС, диуретики и др.); средняя длительность наблюдения составила 21 месяц. После окончания титрации средней терапевтической дозой небиволола оказалась 7,7 мг в день. Первичные исходы (сочетание смерти от всех причин или госпитализации по сердечно-сосудистой причине) зарегистрированы у 707 пациентов, отношение рисков при применении небиволола по сравнению с плацебо было 0,86 (95% ДИ 0,74-0,99; $p=0,039$). Преимущество небиволола не зависело от пола, возраста, ФВ ЛЖ [15].

Taneja et al. (2014), в продолжение исследования SENIORS, изучали уровень мозгового натрий-уретического пептида и ряда других веществ (NT-proBNP, ФНО α и др.), а также регистрировали ФВ ЛЖ у пожи-

лых больных ХСН. Показано, что произошло повышение ФВ с 35% до 43% к 12 месяцу терапии небиволола, тогда как в группе плацебо ФВ еще больше снизилась до 34%. В отношении уровней нейрогормонов авторы отметили тенденции к снижению в группе небиволола в сравнении с плацебо [16].

Montero et al. (2014) сообщают о субанализе исследования SENIORS в отношении исходов у пожилых больных ХСН при стратификации по исходному уровню САД. Исходно низкое САД (<110 мм рт.ст.) было связано с худшими исходами, независимо от лечения. Отношение рисков смерти от всех причин или госпитализации по сердечно-сосудистым причинам было ниже в группе небиволола и, в сравнении с плацебо, оказалось 0,85 (95% ДИ 0,50-1,45) для САД <110 мм; 0,79 (95% ДИ 0,61-1,01) для САД 110-130 мм; и 0,88 (95% ДИ 0,72-1,07) для САД >130 мм рт.ст. Авторы заключают, что, в целом, небиволол хорошо переносится пожилыми пациентами и имеет одинаково благоприятное влияние на первичные и вторичные исходы, независимо от исходного уровня САД и ФВ ЛЖ [17].

Исследователи Sayin et al. (2013) указывают, что небиволол имеет преимущества перед другим вазодилатирующим бета-блокатором карведилолом в отношении снижения вариабельности ритма сердца и улучшения диастолической функции ЛЖ [18].

Кроме того, при сердечной недостаточности небиволол вызывает положительную динамику интервала QT, QTc и дисперсию QTc на ЭКГ. Aksoy et al. (2012) исходили из того, что ранние исследования показы-

вали отрицательную динамику QT при ХСН. Через три месяца терапии небивололом выявлено, что QTc, а также дисперсия QTc существенно уменьшились по сравнению с исходными показателями: $455,3 \pm 26,7$ vs $436,0 \pm 28,7$ мс, $p < 0,001$ для QTc, и $65,6 \pm 5,3$ vs $56,0 \pm 6,2$ мс, $p < 0,001$ для дисперсии QTc [19].

Заключение

Таким образом, БАБ III поколения — небиволол (Невотенз, АКТАВИС, Исландия) имеет ряд существенных преимуществ перед другими препаратами группы бета-блокаторов, в первую очередь, из-за своего двойного механизма действия: периферической вазодилатации и наибольшей кардиоселективности. В новой редакции Рекомендаций Европейского общества кардиологов небиволол включён в список препаратов, рекомендуемых для лечения АГ [20].

Удобный фармакокинетический профиль (прием один раз в сутки), высокая безопасность и прекрасная переносимость при длительном применении, устранение эндотелиальной дисфункции, многогранная органопротекция — дают возможность применять препарат у больных АГ, ИБС и ХСН с такими распространенными сопутствующими заболеваниями, как ХОБЛ, нарушение углеводного и липидного обмена, пациентов-мужчин с эректильной дисфункцией. Все эти свойства небиволола, а также доступность генерикового препарата для всех слоев населения стоит учитывать при назначении комплексной терапии больным сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Литература

- Martiniuc C, Branishte T. The use of beta blocker Nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease in association with arterial hypertension. *Revista medico-chirurgicala a Societii de Medici si Naturali ti din Iasi* 2012; 116(1): 218-21.
- Zhang Z, Ding L, Jin Z, et al. Nebivolol protects against myocardial infarction injury via stimulation of beta 3-adrenergic receptors and nitric oxide signaling. *PLoS ONE* 2014; 9(5).
- Perros F, Ranchoux B, Izikki M, et al. Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 65(7): 668-80.
- Stoschitzky K, Stoschitzky G, Pieske B, et al. No evidence of nitrate tolerance caused by nebivolol. *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease* 2014; 8(2): 40-4.
- Martinez-Salamanca JL, La Fuente JM, Cardoso J, et al. Nebivolol potentiates the efficacy of PDE5 inhibitors to relax corpus cavernosum and penile arteries from diabetic patients by enhancing the NO/cGMP pathway. *Journal of Sexual Medicine* 2014; 11(5): 1182-92.
- Kandavar R, Fernandez C, Sander GE, et al. Digital plethysmography and arginine metabolism in prehypertension-effect of nebivolol therapy. *Journal of Clinical Hypertension* 2015; 17(1): 14-9.
- Davis JT, Pasha DN, Khandrika S, et al. Central Hemodynamics in Prehypertension: Effect of the β -Adrenergic Antagonist Nebivolol. *Journal of Clinical Hypertension* 2013; 15(1): 69-74.
- Price A, Raheja P, Wang Z, et al. Differential effects of nebivolol versus metoprolol on functional sympatholysis in hypertensive humans. *Hypertension* 2013; 61(6): 1263-69.
- Czuriga I, Rieckensky I, Bodnar J, et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17(3): 257-63.
- Czuriga I. New Clinical Results with Beta-adrenergic-receptor blockers (Hypertension, Heart failure and Post-myocardial Infarction Period). PhD Thesis. Hungary, 2003.
- Lewin A, Punzi H, Luo X, et al. Nebivolol Monotherapy for Patients With Systolic Stage II Hypertension: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Therapeutics* 2013; 35(2): 142-52.
- Chen S, Macaulay D, Swallow E, et al. Real-world adherence and persistence associated with nebivolol or hydrochlorothiazide as add-on treatment for hypertension. *Current Medical Research and Opinion* 2014; 30(4): 637-43.
- Giles TD, Khan BV, Lato J, et al. Nebivolol monotherapy in younger adults (younger than 55 years) with hypertension: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Hypertension* 2013; 15(9): 687-9.
- Ozakca I, Arioglu-Inan E, Esfahani H, et al. Nebivolol prevents desensitization of β -adrenoceptor signaling and induction of cardiac hypertrophy in response to isoprenaline beyond β_1 -adrenoceptor blockage. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology* 2013; 304(9): H1267-H76.
- Flather M, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215-225.
- Taneja AK, Gaze D, Coats AJS, et al. Effects of nebivolol on biomarkers in elderly patients with heart failure. *International Journal of Cardiology* 2014; 175(2): 253-60.
- Montero-Perez-Barquero M, Flather M, Roughton M, et al. Influence of systolic blood pressure on clinical outcomes in elderly heart failure patients treated with nebivolol: Data from the SENIORS trial. *European Journal of Heart Failure* 2014; 16(9): 1009-15.
- Sayin MR, Aydin M, Dogan SM, et al. Aortic elastic properties : effects of carvedilol versus nebivolol. *Herz* 2013; 38(3): 299-305.
- Aksoy SM, Cay S, Cagirci G, et al. Nebivolol therapy improves QTc and QTcd parameters in heart failure patients. *Cardiovascular Journal of Africa* 2012; 23(4): 191-93.
- European Guidelines on Arterial Hypertension. ESH/ESC 2013. *Russ J Cardiol* 2014; 1 (105): 7-94 (Russian: Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. Российский кардиологический журнал 2014; 1(105): 7-94).